

特集 麻酔科学の領域の広がり

薬物動態力学を臨床麻酔へ

昭和大学医学部麻酔科学講座

増井 健一

1. はじめに

臨床麻酔では、無意識・無記憶を主たる目的として全身麻酔薬を、鎮痛のために麻薬性鎮痛薬や局所麻酔薬を、無動化のために筋弛緩薬を投与していく。これらの薬物の過量投与は覚醒遅延、急性耐性、呼吸抑制、循環抑制などの副作用をひきおこし、過小投与は術中覚醒、疼痛による種々の反応、体動などの結果をもたらす。これらの副作用はいずれも短時間のうちに患者を重篤な状態にしてしまう可能性がある。麻酔中から麻酔後にかけては手術侵襲と患者の状態が頻繁に大きく変化することがあり、必要となる薬物濃度が大きく変化する。分単位で変化する患者の状態に合わせて過不足なく薬物投与を行うためには、薬物濃度のコントロールが必須となる。

薬物濃度のコントロールには、薬物濃度のモニタリングが望まれる。ある時点での薬物濃度がわかれば、その効果を評価することで患者個人の薬物濃度と効果の（薬力学的）関係が明らかとなり、適切に薬物濃度を調節する一助となる。気道経由で投与するデスフルランやセボフルランなどの吸入麻酔薬では、20年以上前から呼気および吸気濃度をリアルタイムでモニタリングし、麻酔管理に利用している。しかし、静脈麻酔薬、麻薬性鎮痛薬、筋弛緩薬など全身麻酔中に投与される多くの薬物の投与経路は経静脈であり、静脈内投与薬剤濃度のリアルタイム測定は現在も実現していない。そこで実測濃度の代わりに薬物動態学の知見を利用して求められる予測濃度が、現在の臨床麻酔では日常的に活用されている。

本稿では、麻酔科領域で薬物動態力学の知見がどのように利用されているか、今後どのように使われ

ていくと考えられるかを紹介する。

2. 薬物動態シミュレーションによる
予測血中濃度の活用

麻酔関連薬の静脈内投与は通常ボラス投与もしくは一定速度での持続投与によって行われるが、その時の血中濃度は時間とともに変化し続け、一定になるまで時間がかかることが多い。そこで、この変化を捉えるための薬物動態シミュレータが、日本でも著者を含めた何名かの麻酔科医により作成され¹⁾、20年ほど前から臨床麻酔の現場で使われるようになってきた。

シミュレータは、把握が難しかった血中濃度の変化を視覚的に示し、投与している現在までの予測濃度の変化だけではなく、未来の濃度変化も示すことができる。例えば、静脈麻酔薬であるプロポフォールにより全身麻酔を維持する時、プロポフォールはボラス投与と持続投与を組み合わせで投与されるが、その濃度変化をシミュレータの助けなしに予想するのは簡単ではない。ボラス投与の数十秒後に血中濃度がピークになるという予想は難しくないが、ボラス直後に持続投与を開始した後、濃度がいつまでどの程度まで減少し、その後いつまでどの程度まで増加するかを想像するのは難しい。

シミュレーションが濃度変化を示す例を提示する。図1はプロポフォールを1.2 mg/kg 30秒間でボラス投与し、その後6 mg/kg/hで投与し続けたときの血中濃度シミュレーションの結果を示している。シミュレーションには、日本で一般的に使われているMarshらの薬物動態モデル²⁾を使用した。シミュレーション結果は、プロポフォール血中濃度はボラス後15分弱まで減少し（図1A）、その後12時間経過しても濃度が微増し続ける（図1B）こ

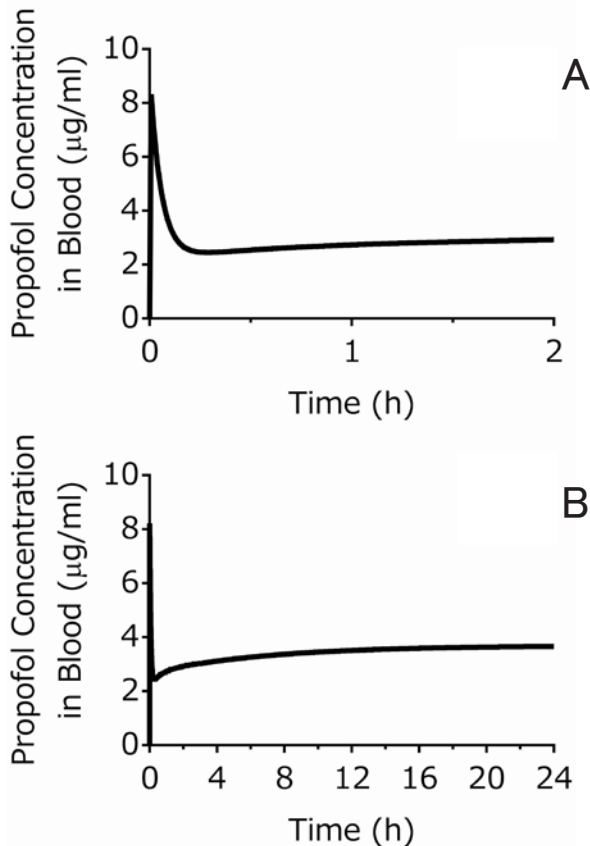


図1 プロポフォール血中濃度シミュレーション
プロポフォール 1.2 mg/kg を 30 秒間でボラス投与し、直後より 6 mg/kg/h で持続投与したとき血中濃度シミュレーション (A: 投与後 3 時間, B: 投与後 24 時間). シミュレーションには Marsh らの薬物動態モデル²⁾を使用.

とを示している. 6 mg/kg/h で持続投与を続けた場合の定常状態の予測濃度は 3.7 µg/ml であり, その約 90% の 3.3 µg/ml に到達するには 6 時間以上必要である. このシミュレーション結果はプロポフォールが短時間作用性であることから想像しがたい結果である. 濃度変化をもう少し詳細に見てみると, 投与開始 10 分後の濃度は 2.3 µg/ml, 30 分後は 2.5 µg/ml, 1 時間後 2.7 µg/ml, 2 時間後 2.9 µg/ml, 4 時間後 3.1 µg/ml, 6 時間後 3.3 µg/ml, 10 時間後 3.5 µg/ml となっている. もし, 投与開始 10 分後の濃度の 2.3 µg/ml で適度な鎮静が可能なのであれば, 10 時間後の濃度 3.5 µg/ml は過量投与であるために術中の低血圧や手術終了後の覚醒遅延を引き起こす可能性が高い. シミュレーションを利用すれば, 濃度変化を視覚的に確認できる (図 1) ため, 漫然と一定速度で薬物を持続投与してしまうことに

よる副作用を避けることができる.

この例だけからでも, 薬物動態モデルを利用したシミュレーションの有用性が垣間見える. 現在日本で使われている多くの AIMS (Anesthesia Information Management System, 麻酔情報管理システム) では, 麻酔記録に全身麻酔薬, 麻薬, 筋弛緩薬の投与が記録されると, 自動的に予測濃度を計算して表示する機能が備わっている. 2018 年より昭和大学病院でも予測濃度が全身麻酔中に簡便に利用できるようになった.

3. 2 つの予測濃度: 血中濃度と効果部位濃度

前節で, 予測血中濃度のシミュレーションについての有用性について述べた. しかし, 全身麻酔薬, 麻薬性鎮痛薬, 筋弛緩薬が主に作用を及ぼす部位 (作用部位) は静脈内ではなく, 脳, 脊髄, 神経筋接合部などである. これらの薬物では血中濃度の変化と薬物効果の変化には時間的な“ずれ”があると考えられる. 著者の過去の研究データ³⁾を用いて, プロポフォール 1.2 mg/kg を 40 mg/kg/h で投与した時の血中濃度変化と脳波モニタリングにより測定した薬物効果の変化を提示した⁴⁾. 図 2A の細い破線は実測血中濃度の変化を示し, 太い実線は測定された効果 (BIS Value: 100 はプロポフォールの効果がない状態, 0 はプロポフォールの効果が最大である状態を反映する) を示す. 両者の経時変化を比べると, プロポフォールの血中濃度の上昇に遅れて, プロポフォール効果が生じていることがわかる.

血中濃度の変化が緩やかなときには“ずれ”が小さいためあまり問題にならない. ところが, 全身麻酔中には全身麻酔の導入 (開始) 時や手術中に濃度を大きく調節する必要があるとき, 全身麻酔の終了時に, 大きく血中濃度に変化する場面がある. このようなときには血中濃度の変化と効果の変化の“ずれ”が大きくなり, “ずれ”による薬物効果と薬物濃度の関係の判断を誤ると, 麻酔薬投与の過不足という結果になってしまう. そこで, この“ずれ”を加味した濃度変化を知るため, 「効果部位濃度」が麻酔管理で利用されるようになった.

効果部位濃度は, 薬物が目的の効果を発揮する部位での仮想上の濃度を表す. 例えば, 全身麻酔薬のプロポフォールでは脳内濃度である. 効果部位濃度の求め方の詳細はここでは省略するが, 以下に簡単な説明を付す.

効果部位濃度は薬物動態モデルと効果部位モデルを組み合わせて計算される⁴⁾。日常的に利用されるシンプルな効果部位モデルにおいては、血中濃度と効果部位濃度の差がある時間 ($\ln 2 / k_{e0}$, k_{e0} は血中と効果部位の間の平衡速度定数を表す) 経過すると半分になると仮定され、効果部位濃度が計算される。この仮定においては、定常状態では血中濃度と効果部位は同じ濃度になる。

図 2B に、プロポフォール 1.2 mg/kg を 40 mg/kg/h で投与した時の効果部位濃度変化と脳波モニタリングにより測定した薬物効果の変化を提示した⁴⁾。図 2B の太い破線は効果部位濃度の変化を示し、太い実線は測定された効果を示す。両者の経時変化を比べると、プロポフォールの効果部位濃度の上昇とプロポフォール効果が生じていくタイミングの“ずれ”が、図 2A に示した血中濃度と効果の間の“ずれ”に比べて小さくなっていることがわかる。

4. 薬物予測濃度をコントロールする投与方法と薬物動態シミュレーション

静脈内投与薬の効果を持続させる投与方法として一般的に行われているのは、間欠的なボーラス投与を繰り返す方法と、ボーラス投与と持続投与を組み合わせる方法である。しかし、これらの投与方法で濃度を思った通りにコントロールすることは難しい。例えば、超短時間作用性である麻薬性鎮痛薬であるレミフェンタニルを持続投与した場合、超短時間作用性なので濃度が一定となるまでの時間は数分ないし 10 分程度というイメージがあるが、実際に投与開始してからその濃度が安定するまでには数十分かかる (図 3, シミュレーションには Minto らの薬物動態モデル⁵⁾を使用)。短時間作用性の全身麻酔薬プロポフォールでは、単純に持続投与してから濃度が概ね一定 (定常状態) になるまでには 10 時間以上かかる (図 1B)。ボーラス投与と持続投与をうまく組み合わせれば、濃度のコントロールは可能となるが、濃度をうまくコントロールするためのボーラス投与量や持続投与速度を決めるのは容易ではない。

そこで、予測濃度を簡単にコントロールできる Target-controlled infusion という方法が開発され、現在では複数の商用シリンジポンプが世界各国で発売され利用されている。日本ではプロポフォール用

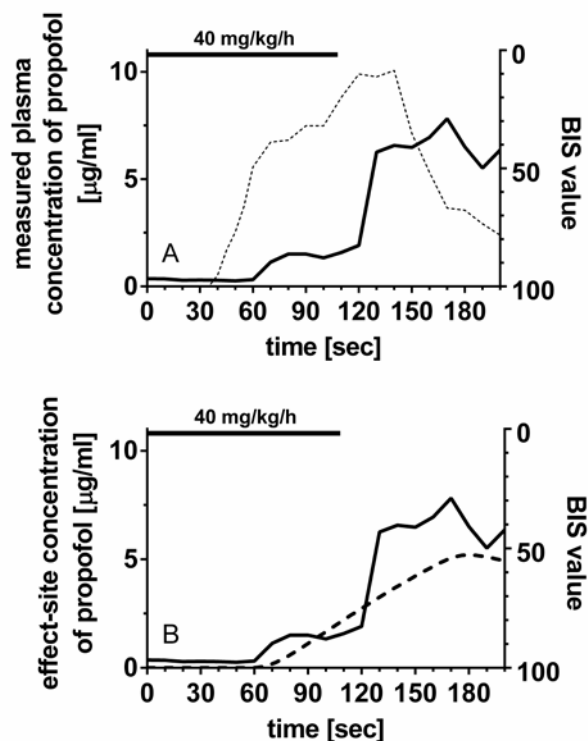


図 2 プロポフォール濃度とプロポフォール効果の関係 (文献 4 の Fig 10. 3 を許諾を得て転載)

A: プロポフォールを 40 mg/kg/h で 108 秒間投与した時のプロポフォール実測血中濃度と脳波モニタにより評価したプロポフォール効果 (BIS Value: 100 はプロポフォールの効果がない状態, 0 はプロポフォールの効果が最大である状態を反映する) の経時変化。血中濃度の変化と比べると、効果の経時変化には遅れがあることが図から観察できる。

B: プロポフォールを 40 mg/kg/h で 108 秒間投与した時のプロポフォール効果部位濃度と BIS Value の経時変化。効果部位濃度の経時変化は、血中濃度の経時変化に対する BIS Value の経時変化の遅れを表現できており、効果部位濃度が効果の経時変化をうまく表せていることがわかる。

の商用ポンプが 2001 年に発売され、臨床麻酔で日常的に利用されている。Target-controlled infusion (TCI) では、投与速度やボーラス投与量ではなく投与濃度をシリンジポンプに設定する。TCI 用のシリンジポンプは薬物動態モデルを内蔵しており、設定した投与濃度を速やかに達成し維持する投与方法を計算して自動的に投与速度を調整する。例えば、TCI でプロポフォール投与を開始した場合、設定された薬物濃度に到達するまで薬物が急速ボーラス投与され、その後持続投与が開始される。設定濃

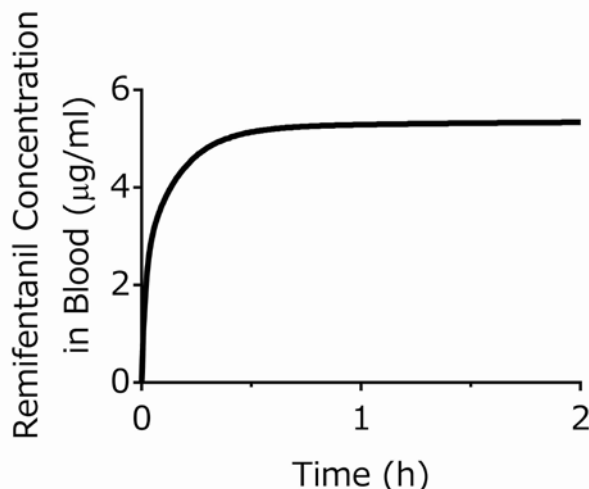


図3 レミフェンタニル血中濃度シミュレーション
レミフェンタニルを40歳70kgの男性に0.2 μg/kg/minで持続投与したとき血中濃度。シミュレーションにはMintoらの薬物動態モデル⁵⁾を使用。

度を変更しないで投与を継続すると投与速度は時間とともに徐々に減少し、定常状態に達する10時間以上の間その減少が続く。TCIはこのような投与速度の調整を自動的に行う便利な投与方法である。日本で医療機器として認可されているTCI用シリンジポンプはプロポフォールのみに対応しているが、海外では麻薬性鎮痛薬のレミフェンタニルやスフェンタニルにも対応している。

日本ではプロポフォール以外の薬物でTCIを行うことができないため、その他の薬物に関しては、薬物効果のコントロールのために薬物動態シミュレーションが臨床の現場で活用されている。昭和大学病院では麻酔の診療記録のために電子麻酔情報管理システムを用いているが、このシステム内にシミュレーションソフトが内蔵されている。麻酔担当医が薬物投与を記録すると自動的に予測濃度が計算され、薬物濃度のコントロールに使用される。

5. 覚醒遅延を避けるために context-sensitive decrement-time の知見を利用する

全身麻酔薬、筋弛緩薬は、手術中には必要だが、術後に集中治療が必要となるような一部の症例を除き、手術後には不要となる。麻薬性鎮痛薬も、手術中の侵害刺激（痛み刺激）に対する反応を抑制するためには高濃度が必要になることもあるが、手術後

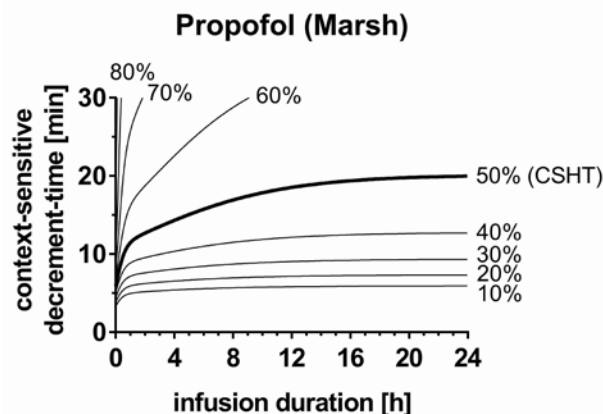


図4 プロポフォールの context-sensitive decrement-time (投与履歴感受性減少時間)

には必要濃度が減少する。また、高濃度の麻薬性鎮痛薬は換気応答を抑制し、指示に応じて呼吸ができる状態にもかかわらず、刺激がなくなると自発的な呼吸数が著しく減少もしくは停止することもあるため、麻酔終了時には薬物濃度を十分に減少させる必要がある。

短時間作用性のプロポフォールやフェンタニルも、体内への蓄積量により投与終了後の濃度減少速度が異なる。この事実を理解して臨床に役立てるため、context-sensitive decrement-time (投与履歴感受性減少時間) や context-sensitive half-time (投与履歴感受性半減時間) という知見がある。

プロポフォール効果部位濃度の context-sensitive decrement-time を図4に示した。縦軸は減少時間を、横軸はプロポフォール持続投与時間である。プロポフォールは効果部位濃度を一定にするように持続投与される。このグラフが示す意味は次のとおりである。例えば、60%の曲線を見ると持続投与時間1時間での減少時間は16分である。したがって、効果部位濃度を3 μg/mlに保つよう1時間持続投与したとき、投与を終了してから効果部位濃度が60%減少して1.2 μg/mlになるまでの時間が16分、ということになる。同様に、持続投与時間が4時間、10時間のとき、濃度が60%減少するまでの時間はそれぞれ23分、31分である。

context-sensitive decrement-time の知見を利用すると、手術終了後の（全身麻酔からの）覚醒遅延の発生頻度を抑えることができる。例えば、ある患者で覚醒するプロポフォール濃度が1.0 μg/ml のと

き、手術中のプロポフォール濃度を $2.0 \mu\text{g/ml}$ にしておけば、持続投与時間が 24 時間と長時間になっても、プロポフォール持続投与終了後 20 分でプロポフォール濃度は $1.0 \mu\text{g/ml}$ に到達する（図 4 の CSHT のグラフは、プロポフォール投与中止からプロポフォール濃度が半減するまでの時間は（プロポフォール持続投与時間が 24 時間以内である場合）20 分以内であることを示している）。一方、同じ患者で手術中のプロポフォール濃度を $3.0 \mu\text{g/ml}$ にするとプロポフォール持続投与終了後にプロポフォール濃度は $1.0 \mu\text{g/ml}$ に到達するまでの時間は、持続投与時間 12 時間で 49 分、24 時間で 54 分になってしまう。context-sensitive decrement-time の知見は、長時間手術においてプロポフォール維持濃度を適切に調節すれば覚醒遅延を避けることができることを示しており、覚醒遅延を避ける麻酔維持濃度決定に役立つ。

6. 「薬物効果のモニタリング」と「予測濃度」を組み合わせる

薬物濃度は薬物効果のコントロールのために利用するので、モニタリングにより評価した薬物効果と薬物濃度を併用すると両者の欠点を補いあうことができ、薬物効果をコントロールする薬物投与が容易になる。

筋弛緩薬は全身麻酔中によく用いられ、筋弛緩モニタにより効果の測定が可能である。効果が測定できるのだから予測濃度は必要ない、という意見がある。しかし、筋弛緩モニタと予測濃度を組み合わせればお互いの欠点を補いあうことで、筋弛緩薬をより容易に適切に投与することができるようになる。

筋弛緩モニタの長所は、何と言っても筋弛緩薬がどの程度の効果を発揮しているかを客観的に評価できることである。しかし、その一方で短所もある。一つは、モニタリングの精度を維持するための環境準備が難しい場合があることである。手術の開始時に十分に環境を整えても、手術中にその環境が維持できなくなり、適切な筋弛緩モニタリングを継続できなくなることがある。別の短所として、筋弛緩モニタは未来の効果を予測することができないことが挙げられる。

これらの短所は、予測濃度と筋弛緩モニタの併用

により解消される。筋弛緩モニタリングを開始後の早い時期に筋弛緩薬濃度と筋弛緩効果を関係がわかれば、筋弛緩モニタリングの継続ができなくなっても、筋弛緩薬の濃度をコントロールすることで筋弛緩効果のコントロールが可能となる。効果の予測は、予測濃度のシミュレーションの得意とするところである。予測濃度は投与速度や患者の体重などから計算して求める。したがって、効果と濃度の関係がわかっていれば、予測濃度を利用することで効果を予測できる。

全身麻酔中には筋弛緩薬だけではなく、鎮静のために全身麻酔薬、鎮痛のために麻薬性鎮痛薬が投与され、これらの薬物の効果もコントロールする。これらの薬物の効果の確実に評価するモニタはないが、全身麻酔薬の効果は脳波モニタリングを用いて評価することで、鎮痛薬の効果は心拍数や血圧の変動などをモニタリングすることで、濃度と効果の関係を推測することができる。

7. 薬物投与の自動コントロール

前項で記載した濃度と効果の関係をい用いれば、薬物投与の自動コントロールが可能となる。全身麻酔薬の自動コントロールの研究は 30 年以上前から行われており^{6,7)}、現在では全身麻酔薬プロポフォールと筋弛緩薬ロクロニウムについては自動コントロールが可能な医療機器が中国で開発・販売されている⁸⁾。この機器ではプロポフォールのコントロールには脳波モニタによる測定値が使われており、ロクロニウムのコントロールには筋弛緩モニタによる測定値が使われている。最近、人工知能の医療分野での活躍が目覚ましいが、薬物投与の自動コントロールも人工知能と組み合わせることで全身麻酔の安全性向上に寄与できることは確実であり、今後の発展が望まれる。

8. 薬物濃度のリアルタイム測定

現状の臨床麻酔では、静脈内投与薬濃度のコントロールのために、薬物動態モデルを利用して計算される予測濃度を用いている。しかし、本来であれば、血中濃度や（吸入麻酔薬では臨床使用されている）呼気濃度などの実測濃度を測定したい。プロポフォールでは呼気濃度のリアルタイム測定が可能であり⁹⁾、2017 年にヨーロッパで測定機器が限定発売

された。今後の発展が期待される。

また、パルスオキシメーターのように体表からの測定で血中濃度を測るという方法も、リアルタイム薬物濃度測定の方法として考えられる。このアイデアは著者がパルスオキシメーターの開発者である青柳先生からご提案頂いたものである。実現には創薬と機器開発の両方が必要となる。

文 献

- 1) 増井健一. BeConSim. 内田 整, 中尾正和編. 静脈麻酔/TCI ソフトウェアガイドブック 研修医からエキスパートまで. 東京: 克誠堂出版; 2003. pp66-79.
- 2) Marsh B, White M, Morton N, *et al.* Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67:41-48.
- 3) Masui K, Kira M, Kazama T, *et al.* Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. *Anesthesiology.* 2009;111:805-817.
- 4) Masui K. How to select a PK/PD model. In: *Absalom AR, Mason KP, eds. Total intravenous anesthesia and target controlled Infusions: a comprehensive global anthology.* Cham: Springer; 2017. pp171-187.
- 5) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, *et al.* Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology.* 1997;86:10-23.
- 6) Reid JA, Kenny GN. Evaluation of closed-loop control of arterial pressure after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 1987;59:247-255.
- 7) Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;83: 223-228.
- 8) Liu Y, Li M, Yang D, *et al.* Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: a randomized, controlled, multi-center clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. *PLoS One.* 2015;10: e0123862. (accessed 2019 Jan 16) <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123862>
- 9) Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 2007;106:659-664.